



**MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO**  
**DIREZIONE GENERALE PER LO SVILUPPO PRODUTTIVO E LA COMPETITIVITA'**  
**UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI**

**BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE**

N° 299623

Il presente brevetto viene concesso per l'invenzione oggetto della domanda sotto specificata:

num. domanda	anno	U.P.I.C.A.	data pres. domanda	classifica
000010	1998	BRESCIA	23/02/1998	A61K

TITOLARE      GENERAL TOPICS S.R.L. A SALO' (BRESCIA)  
RAPPR. TE     MANZONI DANIELA  
INDIRIZZO    MANZONI & MANZONI S. R. L.  
                 PIAZZALE ARNALDO 2  
                 25121 BRESCIA  
TITOLO        COMPOSIZIONE PER USO COSMETICO O FARMACEUTICO  
                 A BASE DI ACIDO LIPOICO E ACIDO PIRUVICO  
INVENTORE    DE PAOLI AMBROSI GIANFRANCO

Roma, 24 MARZO 2000

IL FUNZIONARIO REGGENTE  
ING. GIORGIO ROMANI

*Romani*

## A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **GENERAL TOPICS S.r.l.**Residenza **Salò (Brescia)**codice **01571610987**

2) Denominazione

Residenza

codice

## B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'ULBAM

cognome nome **MANZONI ALESSANDRO e altri**cod. fiscale **MNZLSN48PQ2B157I**denominazione stile di appartenenza **MANZONI & MANZONI S.r.l.**via **P.le Arnaldo** n. **2** città **BRESCIA**cap **25121** (prov) **BS**

## C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via **v. sopra** n. **1111** cittàcap **1111** (prov) **11**

## D. TITOLO

classe proposta (scd/disc)

gruppo/sottogruppo

**"COMPOSIZIONE PER USO COSMETICO O FARMACEUTICO A BASE  
DI ACIDO LIPOICO E ACIDO PIRUVICO".**ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒SE ISTANZA: DATA **1/1/1998** N° PROTOCOLLO **12222**

## E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) **Gianfranco de Paoli Ambrosi** 2) **3)**3) **4)**

## F. PRIORITÀ

nazionalità o organizzazione

tipo di priorità

numero di domande

data di deposito

allegato  
S/R

## SCIoglimento RISERVE

Data

N° Protocollo

1) **2) 3) 4)**

## G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI SICROORGANISMI, denominazione

## H. ANNOTAZIONI SPECIALI

**2 1998**

## DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) **1** **18** n. pag. **18**

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)

Doc. 2) **1** **00** n. inv. **00**

disegno (obbligatorio se chiaro in descrizione, 1 esemplare)

Doc. 3) **1** **RS**

lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale

Doc. 4) **1** **RS**

designazione inventore

Doc. 5) **1** **RS**

documenti di priorità con traduzione in italiano

Doc. 6) **1** **RS**

autorizzazione o atto di cessione

Doc. 7) **1**

nominativo completo del richiedente

B) attestato di versamento, totale lire **Lit. 365.000. = trecentosessantacinquemila-**

obbligatorio

COMPILATO IL **23/02/1998**

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE (I)

**MANZONI ALESSANDRO**CONTINUA SI/NO **NO**DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO **SI**

UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI

**BRESCIA**codice **17**

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

**XXXXXXXXXX BS98A000010**

Reg. A

L'anno millenovecento

**NOVANTOTTO**

il giorno

**VENTITRE**

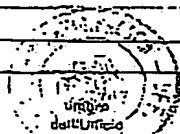
del mese di

**FEBBRAIO**il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. **100** fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraesportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

**NESSUNA**

RAFFAELLA GARRUINI



UFFICIALE ROGANTE

DR. ALBERTO FACCHINETTI

NUMERO DOMANDA

BS98A000010

REG. A

DATA DI DEPOSITO

23/02/1998

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ /

## D. TITOLO

"COMPOSIZIONE PER USO COSMETICO O FARMACEUTICO A BASE  
DI ACIDO LIPOICO E ACIDO PIRUVICO".

## L. RIASSUNTO

L'invenzione riguarda una composizione per uso cosmetico, farmaceutico la quale contiene come ingrediente attivo almeno l'acido lipoico (e anche la forma ridotta ad acido deidrolipoico) e l'acido piruvico, compresi i rispettivi sali esteri e ammidi e le relative forme D-L-DL, ciascuno in una quantità da 0,0001 a 90% p/p.

## M. DISEGNO

16485

N:BS9CA000010

DESCRIZIONE

Del BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

Avente per titolo

"COMPOSIZIONE PER USO COSMETICO O FARMACEUTICO A BASE DI  
ACIDO LIPOICO E ACIDO PIRUVICO "

A nome GENERAL TOPICS srl con sede legale 25087 in Salò (Brescia), Via  
Lungolago Zanardelli, elettivamente domiciliata a tutti gli effetti di Legge presso  
lo Studio Manzoni & Manzoni in Brescia, P.le Arnaldo, 2.-

Inventore designato: Gianfranco de Paoli Ambrosi

23 FEB. 1998

Depositata il:

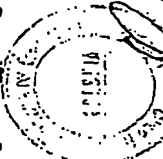
N:BS9CA000010

\*\*\*\*\*

La presente invenzione ha per oggetto una nuova composizione per uso  
cosmetico o farmaceutico essenzialmente destinata ad uso esterno, applicata  
sulla cute, sia lesa che integra, o sulle mucose, e ad uso interno, assunta sotto  
forma di compresse, compresse a cessione protratta, confetti, confetti  
gastrorésistenti, capsule, capsule ad azione protratta, sciroppo, gocce,  
supposte o in qualsiasi altra forma farmaceutica, o iniettata per via  
intramuscolare, intra venosa, sottocutanea, intra articolare, ecc.

Più precisamente, l'invenzione si riferisce ad una composizione per l'uso  
succitato che si caratterizza per il fatto di contenere come ingrediente attivo una  
miscela di acido lipoico ( inclusa la forma ridotta ad acido diidrolipoico) e di  
acido piruvico che potrà essere associata ad altre sostanze chimiche che, per  
semplicità, verranno da ora in poi denominate "sinergisti" e tale composizione

Alberto Facchinetti

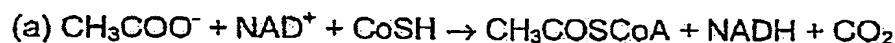


verrà formulata con additivi, eccipienti e supporti per uso esterno oppure per uso interno.

Quando usati in associazione l'acido lipoico ( e/o la forma ridotta ad acido diidrolipoico) e l'acido piruvico possono essere contenuti nella composizione in una quantità in peso da 0,0001 a 99% ognuno, preferibilmente in una quantità compresa tra 0,01 a 90% in peso.

#### PREMESSE BIOCHIMICHE

Il glucosio negli organismi aerobici viene degradato sino a ossido di carbonio e acqua. La degradazione ossidativa del glucosio si realizza sino alla formazione del piruvato che permette a questo residuo carbonioso del carbonio di introdursi nel ciclo di Krebs da cui la cellula potrà ricavare, sempre in condizioni isoterme, una buona parte dell'energia ancora intrappolata sotto forma di legame. Dal piruvato viene ottenuto l'acetilcoenzima A (a):

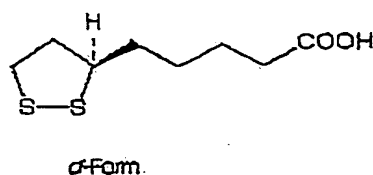


Il piruvato elimina biossido di carbonio; in questo caso il carbonile residuo non rimane al livello ossidativo dell'aldeide, ma viene ossidato a livello dell'acido. Questa reazione rappresenta la decarbossilazione ossidativa.

La reazione avviene a diversi stadi coinvolgendo diversi intermedi. Oltre al NAD e al CoASH è infatti necessaria la presenza dell'acido lipoico e dell'FAD.

L'acido lipoico deve il suo comportamento alla presenza del legame zolfo-zolfo che può facilmente essere scisso per attacco di un opportuno donatore di elettroni e che può essere ripristinato nella sua forma originaria per azione di un opportuno agente ossidante.

L'attività dell'acido lipoico è da attribuire alla presenza dello zolfo, in questo caso del ponte zolfo-zolfo :



nell'acido lipoico l'angolo diedro è di soli 60°. In effetti, nell'anello dell'acido lipoico esiste una certa tensione (3-6 kcal mol<sup>-1</sup>) che può rendere ragione della sensibilità del legame zolfo-zolfo all'azione degli agenti elettrofilii, nucleofili o all'azione dell'energia radiante.

### RAZIONALE

La base razionale dell'associazione tra l'acido lipoico (e/o la forma ridotta acido diidrolipoico) e l'acido piruvico (in tutte le rispettive forme: sia destroripirovato che levoripirovato che le miscele racemiche che le forme cis o trans; incluso sia i rispettivi sali nonché gli esteri che le ammidi) rappresentata dalla descrizione della via biochimica sopra sommariamente descritta risulta essere indicativa ma non esaustiva dell'azione esercitata da ognuna delle due sostanze e dalla loro rispettiva combinazione per ciò che attiene la loro azione di ordine chimico, fisico, chimico-fisico, biologico, fisiologico e farmacologico.

L'acido lipoico (e anche la forma ridotta ad acido diidrolipoico) sono in grado di esplicare una marcata azione antiossidante, comportandosi da inibitori dei ROS ("radical oxygen species") inibendo così a diversi stadi e secondo diversi meccanismi d'azione la formazione di radicali liberi (radicale ossigeno singoletto, radicale idrossilico, radicale nitrico, ecc). L'acido lipoico (e anche la forma ridotta ad acido diidrolipoico) si comporta anche da chelante di ioni

bivalenti che, tra l'altro, possono agire da acceleratori nella formazione di radicali liberi.

L'acido lipoico (e anche la forma ridotta ad acido deidrolipoico) esercita anche un'azione diretta al recupero dei sistemi antiossidanti presenti nell'organismo (acido ascorbico, tocoferoli) e induce un sostanziale incremento di glutathione in diverse cellule umane. L'effetto dipende dalla riduzione metabolica dell'acido lipoico ad acido deidrolipoico in grado di ridurre la cistina. La cisteina così formata è rapidamente utilizzata per la sintesi di glutathione. In ultima analisi l'acido lipoico rigenera ed prolunga l'attività antiossidante di importanti nutrienti quali l'acido ascorbico, il tocoferolo ed il glutathione.

L'acido piruvico gioca un ruolo fondamentale in diversi sistemi biochimici essendo parte rilevante nel processo energetico e respiratorio cellulare.

L'acido piruvico, se applicato topicamente, si comporta da energico cheratolitico.

#### SINERGISTI

La composizione a base di acido lipoico (e anche la forma ridotta ad acido deidrolipoico) e acido piruvico, al fine di ottenere un ulteriore e più dettagliato ed incisivo miglioramento dell'azione chimica, fisica, chimico-fisica, biologica, fisiologica e farmacologica, sarà nella presente invenzione ampliata dalla associazione di altre entità chimiche (sinergisti) che potranno essere a loro volta utilizzate (sia singolarmente che in associazione) con acido lipoico o con acido piruvico, o con la miscela costituita da acido lipoico e da acido piruvico.

I sinergisti sono per semplicità suddivisi nei seguenti gruppi;

#### GRUPPO A)

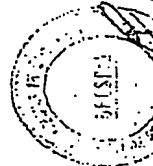
Glucosamina , Acetilglucosamina, Acido glucuronico (compreso il relativo lattone), Acido gluconico (compreso il relativo lattone), acido etilendiamitetraacetico, acido ialuronico ( peso molecolare compreso tra 300.000 e 3.000.000 Daltons), sia che vengano utilizzati singolarmente che in associazione, compresi i rispettivi sali, esteri e ammidi e le relative forme D-L-DL, i componenti di cui al presente gruppo potranno essere utilizzati in una percentuale in peso da 0,01% a 30% in peso, preferibilmente da 0,05 a 15% in peso quando le proporzioni tra l'associazione di acido lipolico (e anche la forma ridotta ad acido deidrolipolico) e acido piruvico saranno comprese tra il 0,01% e 90% in peso.

#### GRUPPO B)

Acido asiatico, asiaticoside, acido madecassico, acido sericico, sericoside, madecassoside, antocianidine, diosmina, acido glicceretico, silimarina, silibina, sia che vengano utilizzati singolarmente che in associazione, compresi i rispettivi sali, esteri e ammidi e le relative forme D-L-DL, i componenti di cui al presente gruppo potranno essere utilizzati in una percentuale in peso da 0,01% a 30% in peso, preferibilmente da 0,05 a 15% in peso quando le proporzioni tra l'associazione di acido lipolico (e anche la forma ridotta ad acido deidrolipolico) e acido piruvico saranno comprese tra il 0,01% e 90% in peso.

#### GRUPPO C)

Retinolo , Retinaldeide, Tocoferolo, Acido ascorbico , Biotina, Acido para aminobenzoico, Betacarotene, Tiamina, Riboflavina, Piridossina, Piridossale, Niacina, Acido nicotinico, Nicotinamide, Acido pantotenico, Acido folico, Sia che vengano utilizzati singolarmente che in associazione, compresi i rispettivi sali, esteri e ammidi e le relative forme D-L-DL, i componenti di cui al





presente gruppo potranno essere utilizzati in una percentuale in peso da 0,01% a 30% in peso, preferibilmente da 0,05 a 15% in peso quando le proporzioni tra l'associazione di acido lipoico (e anche la forma ridotta ad acido deidrolipoico) e acido piruvico saranno comprese tra il 0,01% e 90% in peso.

#### GRUPPO D)

Idrochinone, Metronidazolo, Clindamicina, acido retinoico, Minociclina, triclosan (INCI name), Eritromicina, meclociclina, sia che vengano utilizzati singolarmente che in associazione, compresi i rispettivi sali, esteri e ammidi e le relative forme D-L-DL, i componenti di cui al presente gruppo potranno essere utilizzati in una percentuale in peso da 0,01% a 30% in peso, preferibilmente da 0,05 a 15% in peso quando le proporzioni tra l'associazione di acido lipoico (e anche la forma ridotta ad acido deidrolipoico) e acido piruvico saranno comprese tra il 0,01% e 90% in peso.

#### GRUPPO E)

Alanina, arginina, Arginina, Acido aspartico, Asparagina, Cisteina, Acido glutammico, Glutamina, Glicina, Istidina, Leucina, Isoleucina, Valina, Lisina, Metionina, Fenilalanina, Prolina, Serina, Treonina, Triptofano, Tirosina, sia che vengano utilizzati singolarmente che in associazione, compresi i rispettivi sali, esteri e ammidi e le relative forme D-L-DL, i componenti di cui al presente gruppo potranno essere utilizzati in una percentuale in peso da 0,01% a 30% in peso, preferibilmente da 0,05 a 15% in peso quando le proporzioni tra l'associazione di acido lipoico (e anche la forma ridotta ad acido deidrolipoico) e acido piruvico saranno comprese tra il 0,01% e 90% in peso.

#### GRUPPO F)

idrossiacidi scelti tra: acido idrossietanoico, acido 2-idrossipropanoico, acido 2-idrossibutanoico, acido 2,3-diidrossipropanoico, acido 2,3-diidrossibutandioico, acido 2-idrossibenzoico, sia che vengano utilizzati singolarmente che in associazione, compresi i rispettivi sali, esteri e ammidi e le relative forme D-L-DL, i componenti di cui al presente gruppo potranno essere utilizzati in una percentuale in peso da 0,01% a 30% in peso, preferibilmente da 0,05 a 15% in peso quando le proporzioni tra l'associazione di acido lipoico (e anche la forma ridotta ad acido deidrolipoico) e acido piruvico saranno comprese tra il 0,01% e 90% in peso.

#### GRUPPO G)

*chetoacidi* scelti tra: acido 2-chetopropanoico metilestere, acido 2-chetopropanoico etilestere, acido 3-chetobutanoico, acido 3-chetobutanoico metilestere, acido 3-chetobutanoico etilestere, sia che vengano utilizzati singolarmente che in associazione, compresi i rispettivi sali, esteri e ammidi e le relative forme D-L-DL, i componenti di cui al presente gruppo potranno essere utilizzati in una percentuale in peso da 0,01% a 30% in peso, preferibilmente da 0,05 a 15% in peso quando le proporzioni tra l'associazione di acido lipoico (e anche la forma ridotta ad acido deidrolipoico) e acido piruvico saranno comprese tra il 0,01% e 90% in peso.

#### GRUPPO H)

Acidi grassi scelti tra: acido laurilico, acido miristico, acido palmitico, acido stearico, acido arachidonico, acido lignocerico, acido miristoleico, acido palmitoleico, acido oleico, acido vaccenico, acido gadoleico, acido sterulico, acido linoleico, acido linolenico, acido  $\gamma$ -linolenico, acido arachidonico, acido ricinoleico, acido cerebronico, sia che vengano utilizzati singolarmente che in

associazione, compresi i rispettivi sali, esteri e ammidi e le relative forme D-L-DL, i componenti di cui al presente gruppo potranno essere utilizzati in una percentuale in peso da 0,01% a 30% in peso, preferibilmente da 0,05 a 15% in peso quando le proporzioni tra l'associazione di acido lipoico (e anche la forma ridotta ad acido deidrolipoico) e acido piruvico saranno comprese tra il 0,01% e 90% in peso.

L'associazione dell'acido (e anche la forma ridotta ad acido deidrolipoico), dell'acido piruvico con opportuni sinergisti risulta innovativa in campo cosmetico nell'affrontare diversi fenomeni correlati al decadimento dei parametri estetici della pelle.

Essa è particolarmente utile, ma non esclusivamente, per un'azione idratante, azione anti-tetà, azione anti-rughe, azione elasticizzante, azione rassodante, azione anticellulite, trattamento cosmetico delle calvizie, trattamento del rossore del viso, trattamento delle telangiectasie, trattamento della couperose, terapia del "peeling chimico", azione nutriente.

Pure innovativo è il suo utilizzo in campo farmaceutico per il trattamento di dermatiti atopiche, dermatiti seborroiche, dermatiti nummulari, dermatiti esfoliative, dermatiti da stasi, neurodermatiti, acne, acne rosacea, alopecia cicatriziale, alopecia ippocratica, alopecia femminile, alopecia tossico medicamentosa, alopecia aerata, eritema, pseudofollicoliti, psoriasi, lichen ruber planus, ittiosi, xerodermia, cheratosi pilare, ulcere da decubito, ulcere trofiche, piaghe torpide, angiomi, nevi o stelle vascolari, emangiomi, granuloma telangiectasico, cheratosi seborroica, istiocitoma fibroso, morfea, trattamento delle cicatrici ipertrofiche, cicatrici da ustione, telangiectasie, alterazioni del

circolo e del micro circolo, stasi venosa, stasi circolatoria, lupus eritematoso, trattamento topico della sclerodermia, cicatrizzazione delle ferite, cheloidi.

La composizione dell'invenzione contenente acido lipoico ed acido piruvico eventualmente associata ad opportuni sinergisti di cui a prima descritti GRUPPI A), B), C), D), E), F), G), H) può essere preparata in formulazioni per uso esterno, come emulsione acqua in olio, emulsioni olio in acqua, soluzioni monofasiche, pseudosoluzioni bifasiche, geli monofasici, geli bifasici, unguenti anidri, polveri aspersorie ecc., oppure per uso interno come capsule, compresse, gocce, sciroppo, iniezioni intramuscolari, intravenose, sottocutanee, intraarticolari, ecc. usando dei supporti o veicoli appropriati.

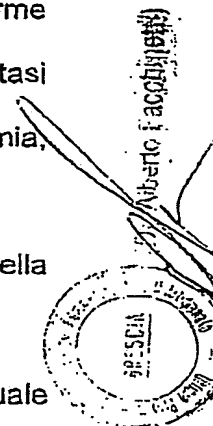
La composizione dell'invenzione può trovare effettivo impiego anche per uso interno in campo farmaceutico per esempio, nel trattamento delle forme degenerative della componente amorfa dei tessuti, stasi circolatoria, stasi venosa e stasi arteriosa, artrite reumatoide, osteoartrite, artrosi, sclerodermia, intossicazione da ROS (radical oxygen species) ecc.

Il seguente esempio di preparazione sono ulteriormente illustrativi della composizione della presente invenzione.

In essi le proporzioni, se non indicate diversamente, sono in peso percentuale sulla base della composizione finale.

#### **Esempio di preparazione 1 (uso cosmetico)**

<i>Ingredienti (A)</i>	<i>quantità peso %</i>
Steareth ~21	2,000
Gliceride stearato	3,000
Ciclometicone	1,000
PPG-15-Stearil etere	2,000



Cera d'api	2,000
Acido stearico	1,500
Olio di girasole	6,000
Alcool cetilico	1,000
Olio di paraffina	4,000
Olio di germe di grano	1,000
Acido lipoico	1,000

*Ingredienti (B)*

Acido piruvico	0,500
Conservante	q.b.
Profumo	q.b.
Acqua	q.b.

**Metodo di preparazione:**

Gli ingredienti (A) e gli ingredienti (B) sono scaldati a 70°C separatamente. Poi si aggiungono gli ingredienti (B) agli ingredienti (A) mescolando il tutto fino ad ottenere una miscela accuratamente omogenizzata in forma di emulsione per uso cosmetico.

**Esempio di preparazione 2 (uso farmaceutico)**

(lozione per uso esterno)

*Ingredienti*

Acido lipoico	1,000
Acido piruvico	70,000
Solubilizzante	q.b.
Acqua qba	100

**Metodo di preparazione**

Solubilizzare l'acido lipoico in acqua utilizzando il solubilizzante, quindi aggiungere l'acido piruvico miscelando

**Esempio di preparazione 3 (uso farmaceutico)**

(soluzione iniettabile)

*Ingredienti*

Acido lipoico	0,010
Lecitina	0,070
Acido piruvico	0,350
Acqua per preparazioni iniettabili qba	10

**"COMPOSIZIONE PER USO COSMETICO O FARMACEUTICO A BASE DI  
ACIDO LIPOICO E ACIDO PIRUVICO".**

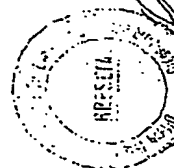
**RIVENDICAZIONI**

1. Una composizione per uso cosmetico, farmaceutico caratterizzata dal fatto di contenere come ingrediente attivo almeno l'acido lipoico (e anche la forma ridotta ad acido deidrolipoico) e l'acido piruvico, compresi i rispettivi sali, esteri e ammidi e le relative forme D-L-DL.
2. La composizione della rivendicazione 1. la quale contiene come ingrediente attivo l'acido lipoico (e anche la forma ridotta ad acido deidrolipoico) in quantità da 0,0001 a 90% p/p preferibilmente da 0,05 a 25% p/p e acido piruvico in una quantità da 0,0001 a 90% p/p, preferibilmente da 0,2 a 30% p/p.
3. L'acido lipoico ( e la sua forma ridotta ad acido deidrolipoico) e l'acido piruvico quando presenti combinatamente sono contenuti in una quantità da 0,01 a 90% p/p, preferibilmente da 0,02 a 30% p/p.
4. La composizione della rivendicazione 1. associata con almeno una delle sostanze scelte tra glucosamina, acetilglucosamina, acido glucuronico

**BEST AVAILABLE COPY**

- (compreso il relativo lattone), acido gluconico (compreso il relativo lattone), acido etilendiamitetraacetico, acido ialuronico (peso molecolare compreso tra 300.000 e 3.000.000 Daltons), compresi i rispettivi sali, esteri e ammidi e le relative forme D-L-DL, dette sostanze potranno essere utilizzate in una percentuale da 0,001% a 30% p/p, preferibilmente da 0,05 a 15% p/p.
5. La composizione della rivendicazione 1. associata con almeno una delle sostanze scelte tra acido asiatico, asiaticoside, acido madecassico, madecassoside, acido serico, sericoside, compresi i rispettivi sali, esteri e ammidi e le relative forme D-L-DL, dette sostanze potranno essere utilizzate in una percentuale da 0,01% a 30% p/p, preferibilmente da 0,05 a 15% p/p.
6. La composizione della rivendicazione 1. associata con almeno una delle sostanze scelte tra retinolo, retinaldeide, tocoferolo, acido ascorbico, biotina, acido para aminobenzoico, acido linoleico, acido linolenico, rutina, betacarotene, tiamina, riboflavina, piridossina, piridossale, niacina, acido nicotinico, nicotinamide, acido pantotenico, pantenolo, acido folico, compresi i rispettivi sali, esteri e ammidi e le relative forme D-L-DL, dette sostanze potranno essere utilizzate in una percentuale da 0,01% p/p a 30% p/p, preferibilmente da 0,05 a 15%.
7. La composizione della rivendicazione 1. associata con almeno una delle sostanze scelte tra idrochinone, metronidazolo, clindamicina, acido retinoico, minociclina, triclosan, eritromicina, compresi i rispettivi sali, esteri e ammidi e le relative forme D-L-DL, dette sostanze potranno essere utilizzate in una percentuale da 0,01% p/p a 30% p/p, preferibilmente da 0,05 p/p a 15% p/p.

Dr. Alberto Facchini





8. La composizione della rivendicazione 1. associata con almeno una delle sostanze scelte tra alanina, arginina, acido aspartico, asparagina, cisteina, acido glutammico, glutammina, glicina, istidina, leucina, isoleucina, valina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina, taurina, acido taurico, compresi i rispettivi sali, esteri e ammidi e le relative forme D-L-DL, dette sostanze potranno essere utilizzate in una percentuale da 0,01% p/p a 30% p/p, preferibilmente da 0,05 p/p a 15% p/p.
9. La composizione della rivendicazione 1. associata con almeno una delle sostanze scelte tra acido idrossietanoico, acido 2-idrossipropanoico, acido 2-idrossibutanoico, acido 2,3-diidrossipropanoico, acido 2,3-diidrossibutandioico, acido 2-idrossibenzoico, compresi i rispettivi sali, esteri e ammidi e le relative forme D-L-DL, dette sostanze potranno essere utilizzate in una percentuale da 0,01% p/p a 30% p/p, preferibilmente da 0,05% p/p a 15% p/p.
10. La composizione della rivendicazione 1. associata con almeno una delle sostanze scelte tra acido 2-chetopropanoico metilestere, acido 2-chetopropanoico etilestere, acido 3-chetobutanoico, acido 3-chetobutanoico metilestere, acido 3-chetobutanoico etilestere, compresi i rispettivi sali, esteri e ammidi e le relative forme D-L-DL, dette sostanze potranno essere utilizzate in una percentuale da 0,01% p/p a 30% p/p, preferibilmente da 0,05% p/p a 15% p/p.
11. La composizione della rivendicazione 1. associata con almeno una delle sostanze scelte tra acido laurilico, acido miristico, acido palmitico, acido stearico, acido arachidonico, acido lignocerico, acido miristoleico, acido palmitoleico, acido oleico, acido vaccenico, acido gadoleico, acido sterulico,

acido linoleico, acido linolenico, acido  $\gamma$ -linolenico, acido arachidonico, acido ricinoleico, acido cerebronico, compresi i rispettivi sali, esteri e ammidi e le relative forme D-L-DL, dette sostanze potranno essere utilizzate in una percentuale da 0,01% p/p a 30% p/p, preferibilmente da 0,05% p/p a 15% p/p.

12. La composizione della rivendicazione 1. e 2. associata con almeno una delle sostanze scelte tra glucosamina, acetilglucosamina, acido glucuronico (compreso il relativo lattone), acido gluconico (compreso il relativo lattone), acido etilendiamitetraacetico, acido ialuronico (peso molecolare compreso tra 300.000 e 3.000.000 Daltons), acido asiatico, asiaticoside, acido madecassico, madecassoside, acido serico, sericoside, retinolo, retinaldeide, tocoferolo, acido ascorbico, biotina, acido para aminobenzoico, acido linoleico, acido linolenico, rutina, betacarotene, tiamina, riboflavina, piridossina, piridossale, niacina, acido nicotinico, nicotinamide, acido pantotenico, pantenolo, acido folico, idrochinone, metronidazolo, clindamicina, acido retinoico, minociclina, triclosan, eritromicina, alanina, arginina, acido aspartico, asparagina, cisteina, acido glutammico, glutammina, glicina, istidina, leucina, isoleucina, valina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina, taurina, acido taurico, acido idrossietanoico, acido 2-idrossipropanoico, acido 2-idrossibutanoico, acido 2,3-diidrossipropanoico, acido 2,3-diidrossibutandioico, acido 2-idrossibenzoico, acido 2-chetopropanoico metilestere, acido 2-chetopropanoico etilestere, acido 3-chetobutanoico, acido 3-chetobutanoico metilestere, acido 3-chetobutanoico etilestere, acido laurilico, acido miristico, acido palmitico, acido stearico, acido arachidonico,

acido lignocerico, acido miristoleico, acido palmitoleico, acido oleico, acido vaccenico, acido gadoleico, acido sterulico, acido linoleico, acido linolenico, acido  $\gamma$ -linolenico, acido arachidonico, acido ricinoleico, acido cerebronico, compresi i rispettivi sali, esteri e ammidi e le relative forme D-L-DL, dette sostanze potranno essere utilizzate in una percentuale da 0,01% p/p a 30% p/p, preferibilmente da 0,05% p/p a 15% p/p.

13. La composizione della rivendicazione 1.-12. per un utilizzo per uso cosmetico o farmaceutico essenzialmente destinata ad uso esterno, applicata sulla cute, sia lesa che integra, o sulle mucose, come emulsione acqua in olio, emulsioni olio in acqua, soluzioni monofasiche, pseudosoluzioni bifasiche, geli monofasici, geli bifasici, unguenti anidri, polveri aspersorie ecc. e ad uso interno, assunta sotto forma di compresse, compresse a cessione protratta, confetti, confetti gastroresistenti, capsule, capsule ad azione protratta, sciroppo, gocce, supposte o in qualsiasi altra forma farmaceutica, o iniettata per via intramuscolare, intra venosa, sottocutanea, intra articolare, ecc.
14. La composizione di cui alle rivendicazioni 1.-12. per uso cosmetico per un'azione idratante, azione anti-tètà, azione antirughe, azione elasticizzante, azione rassodante, azione anticellulite, trattamento cosmetico delle calvizie, trattamento del rossore del viso, trattamento delle telangiectasie, trattamento della couperose, terapia del "peeling chimico", azione nutriente.
15. La composizione di cui alle rivendicazioni 1.-12. per uso farmaceutico per il trattamento di dermatiti atopiche, dermatiti seborroiche, dermatiti nummulari, dermatiti esfoliative, dermatiti da stasi, neurodermatiti, acne, acne rosacea, alopecia cicatriziale, alopecia ippocratica, alopecia femminile, alopecia

tossico medicamentosa, alopecia aerata, eritema, pseudofollicoliti, psoriasi, lichen ruber planus, ittiosi, xerodermia, cheratosi pilare, ulcere da decubito, ulcere trofiche, piaghe torpide, angiomi, nevi o stelle vascolari, emangiomi, granuloma telangiecatrico, cheratosi seborroica, istiocitoma fibroso, morfea, trattamento delle cicatrici ipertrofiche, cicatrici da ustione, telangiectasie, alterazioni del circolo e del micro circolo, stasi venosa, stasi circolatoria, lupus eritematoso, trattamento topico della sclerodermia, cicatrizzazione delle ferite, cheloidi, nel trattamento delle forme degenerative della componente amorfa dei tessuti, stasi circolatoria, stasi venosa e stasi arteriosa, artrite reumatoide, osteoartrite, artrosi, sclerodermia, intossicazione da ROS (radical oxygen species) ecc.

16. Composizione per uso cosmetico o farmaceutico a base di acido lipoico e acido piruvico, come sostanzialmente sopra descritta, illustrata e rivendicata per gli scopi specificati.

Brescia addì 23/2/1998

P. MANZONI & MANZONI  
  
(Avv. Alessandro Manzoni)

Manzoni Facchinetto



①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 627 385**

②1 N° d'enregistrement national :

**89 01439**

⑤1 Int. Cl.<sup>4</sup> : A 61 K 9/50, 7/48, 31/195, 31/395, 37/02.

⑫

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 3 février 1989.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 34 du 25 août 1989.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rantes :  
Division demandée le 3 février 1989 bénéficiant de la date de  
dépôt du 23 février 1988 de la demande initiale n° 88 02164  
(art. 14 de la loi du 2 janvier 1968 modifiée).

⑦1 Demandeur(s) : **LABORATOIRES SEROBIOLOGIQUES**,  
*Société anonyme. — FR.*

⑦2 Inventeur(s) : Marc Pauly ; Constantin Koulbanis.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Beau de Loménie.

⑤4 Composition notamment utile comme matière de base pour la préparation de compositions pharmaceutiques, notamment dermatologiques et/ou cosmétiques.

⑤7 L'invention concerne une composition notamment utile  
comme matière de base pour la préparation de compositions  
pharmaceutiques, notamment dermatologiques et/ou cosméti-  
ques.

Cette composition est caractérisée en ce qu'elle comprend  
des vésicules du type liposomes contenant une substance  
azotée, notamment un acide aminé, un oligo- ou polypeptide,  
une protéine, et leurs dérivés.

Cette composition peut se présenter sous forme liposomée.  
On obtient une amélioration de l'activité cosmétodynamique.

FR 2 627 385 - A1

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

Composition notamment utile comme matière de base pour la préparation de compositions pharmaceutiques, notamment dermatologiques et/ou cosmétiques comprenant des liposomes contenant une substance azotée, notamment aminoacides, oligo- ou polypeptides, protéines, et leurs dérivés, et composition pharmaceutique ou cosmétique ainsi préparée.

La présente invention concerne essentiellement une composition notamment utile comme matière de base pour la préparation de compositions pharmaceutiques, notamment dermatologiques et/ou cosmétiques comprenant des liposomes contenant une substance azotée, notamment aminoacides, oligo- ou polypeptides, protéines, et leurs dérivés, et composition pharmaceutique ou cosmétique ainsi préparée.

Plus particulièrement, l'invention concerne une composition notamment utile comme matière de base pour la préparation de compositions pharmaceutiques, notamment dermatologiques et/ou cosmétiques, caractérisée en ce qu'elle comprend des phases lamellaires lipidiques hydratées ou des vésicules type liposomes contenant une substance azotée, notamment un aminoacide, un oligo- ou polypeptide, une protéine, et leurs dérivés.

Ces substances azotées incorporées dans les liposomes pourront être issues du règne animal en étant extraites d'éléments ou organes tels que le thymus, la rate, le plasma et le sérum sanguins, le foie, la bile, les ovaires, le placenta, le lait, le liquide amniotique, la peau, les plumes, les poils, les crins, ou issues de bactéries, de levures, de fungi, ou encore issues de végétaux terrestres ou d'algues.

Ces extraits pourront être préparés par simple extraction, soit encore par un procédé biotechnologique.

Ces substances azotées pourront être préparées suivant un processus comportant une phase d'extraction suivie ou non d'un isolement des constituants natifs, soit d'une phase d'hydrolyse par adjonction d'enzymes ou complexes enzymatiques protéolytiques, par autolyse, etc.

Tous ces procédés sont bien connus à l'homme de l'art et n'ont donc pas besoin d'être décrits en détail ici.

Selon une caractéristique avantageuse de l'invention, les aminoacides précités répondent à la formule générale suivante :



- où R sera une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée, pouvant porter un ou plusieurs atomes de carbone substitués par une fonction méthyle.

10

Exemple

. GLYCINE (R = CH<sub>2</sub>)  
 . ALANINE (R = CH<sub>3</sub> — CH —)  
 et ses dérivés tels que acide α-amino-butyrique  
 acide γ-amino-butyrique  
 acide β-amino-isobutyrique  
 éthanolamine

15

. VALINE (R = CH — CH  $\begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$ )

20

. LEUCINE (R = CH — CH<sub>2</sub> — CH  $\begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$ )

. ISOLEUCINE (R = CH —  $\begin{array}{c} \text{CH} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$  — CH<sub>2</sub> — CH<sub>3</sub>)

25

- où R pourra être une chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée, pouvant porter un ou plusieurs atomes de carbone substitués par une fonction alcool, par exemple :

. SERINE (R = CH — CH<sub>2</sub>OH)  
 . THREONINE (R = CH — CHOH — CH<sub>3</sub>)

30

- où R pourra être une chaîne aliphatique saturée, linéaire, soufrée

. CYSTEINE (R = CH — CH<sub>2</sub> — SH)  
 son dimère, la cystine et ses dérivés : taurine et ac. cystéine  
 . METHIONINE (R = CH — CH<sub>2</sub> — CH<sub>2</sub> — S — CH<sub>3</sub>)

- où R pourra être une chaîne aliphatique saturée, linéaire, portant un groupement carboxyle :

. ACIDE ASPARTIQUE (R = CH — CH<sub>2</sub> — COOH)

• ACIDE GLUTAMIQUE (R = CH — CH<sub>2</sub> — CH<sub>2</sub> — COOH)

05 (et son dérivé de cyclisation : l'acide pyrrolidone carboxylique)

Le radical COOH pourra être substitué par une fonction amine :

• ASPARAGINE (R = CH — CH<sub>2</sub> — CO — NH<sub>2</sub>)

• GLUTAMINE (R = CH — CH<sub>2</sub> — CH<sub>2</sub> — CO — NH<sub>2</sub>)

- où R pourra être une chaîne aliphatique saturée ou non, linéaire,

10 substituée ou non, portant une fonction amine terminale :

• ACIDE  $\alpha, \beta$ -DIAMINOPROP ONIQUE (R =  $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ )

ACIDE  $\alpha,\beta$ -DIAMINOBYTIRIQUE (R=—CH—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—NH<sub>2</sub>)

• ORNITHINE (R=—CH—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—NH<sub>2</sub>)


• LYSINE  $(R = -CH-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2)$

15. . HYDROXYLYSINE  $(R = -CH-CH_2-CH_2-CHOH-CH_2-NH_2)$


**. ARGININE**

$$(R = -CH-CH_2-CH_2-CH_2-NH-\underset{\text{NH}}{\overset{|}{C}}-NH_2)$$

- où R est une chaîne aliphatique comportant un cycle

20 . PHENYLALANINE (R = CH-CH<sub>2</sub>-)


• TYROSINE

(R =  $\text{CH}-\text{CH}_2$ -)


25

• HISTIDINE  
et ses dérivés :

- 1-méthylhistidine
- 3-méthylhistidine

(R =  $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}$  

• TRYPTOPHANE

(R =  $\text{CH}-\text{CH}_2$  

- où R est engagé avec la fonction  $\text{NH}_2$  dans un cycle pyrrolique :

• PROLINE

35 . HYDROXYPROLINE



Ces aminoacides et leurs dérivés pourront être utilisés seuls ou combinés entre eux en un nombre quelconque sans la formation de nouvelles substances, ou avec formation de nouvelles substances ou entités chimiques de manière à former des oligopeptides, polypeptides ou protéines selon le nombre d'unités combinées.

Selon une caractéristique particulièrement avantageuse de l'invention, les dérivés d'aminoacides utilisés selon l'invention comme substances azotées sont choisis parmi le groupe consistant en :

- Les bases aliphatiques telles que
  - . METHYLAMINE
  - . ISO-AMYLAMINE
  - . TETRAMETHYLENEDIAMINE
  - . PENTAMETHYLENEDIAMINE
- Les bêtaïnes, telles que la bêtaïne proprement dite, la carnitine
- L-citrulline
- L'urée
- L'acide urocanique
- L'acide pyrroglutamique
- L'acide pyruvique
- L'acide  $\alpha$ -amino-acrylique
- L'acide  $\alpha$ -cétobutyrique
- L'acide  $\beta$ -OH-méthylglutarique
- L'homocystéine
- L'acide homogentisique
- L'acide indolepyruvique
- L'acide cétoglutarique
- L'acide aminoadipique
- La mercapto-2-thiohistidine
- L'éthanolamine

Selon une autre caractéristique avantageuse de l'invention, ces aminoacides ou leurs dérivés peuvent être obtenus à l'état naturel, ou après hydrolyse enzymatique ménagée (en particulier par une hydrolyse trypsique) à partir de :

- les fractions sanguines animales, en particulier bovines ou équines, que ce soit le plasma total ou le sérum total, ou leurs fractions purifiées enrichies ou concentrées en certains composants,
- 05 - le placenta animal,
- le liquide amniotique animal,
- le lait animal,
- les liquides biliaires,
- les extraits de levure, en particulier les extraits de saccharo-
- 10 myces, de torula,
- les extraits de bactéries, en particulier extraits de Klebsiella, Bacillus,
- dans certains végétaux, en particulier au niveau des graines comme oligo- ou polypeptides, protéines et leurs dérivés.
- 15 On pourra utiliser :
  - le glutathion, ayant une chaîne courte composée de trois acides aminés,
  - la carnosine et l'ansérine, composés cycliques du muscle,
  - les protéines de faible poids moléculaire, type protamine
  - 20 (PM = 2000 à 5000), l'histone, les globines, les prolamines et les glutélines végétales extraites des graines, ainsi que les oligopeptides des liquides biliaires ou amniotiques,
  - l'albumine, qu'elle soit animale ou végétale,
  - les scléroprotéines, en particulier :
    - 25 \* le collagène natif
    - \* l'élastine native
    - \* la fibroïne native
    - \* la kératine native
- De même, on pourra utiliser les hétéroprotéines
- 30 suivantes :
  - les phosphoprotéines
  - les glycoprotéines
  - les lipoprotéines
- Parmi les phosphoprotéines, on pourra utiliser la caséine
- 35 du lait, la vitelline, la vitellénine et la phosvitine du jaune d'oeuf.

Parmi les glycoprotéines, on choisira avantageusement l'ovalbumine de l'oeuf, la ribonucléase et désoxyribonucléase, les mucines, l'orosomucoïde, les glycoprotéines et peptidoglycanes des membranes des bactéries, tels que la muréine et les muropeptides, la fétuine du sérum de veau.

De même, on pourra utiliser divers sphingocéramides.

En outre, parmi les lipoprotéines, on pourra utiliser avantageusement l' $\alpha$  ou  $\beta$ -lipoprotéine du sérum, la lipovitelline et la lipovitellénine du jaune d'oeuf, la chloroplastine des feuilles.

La présente invention couvre également, selon un second aspect, les compositions pharmaceutiques, notamment dermatologiques et/ou cosmétiques préparées à partir d'une composition telle que précédemment définie.

Avantageusement, la proportion des principes actifs utilisés, comprenant la ou les substances azotées précitées, est de 0,01 à 20 % en poids, avantageusement de 0,01 à environ 10 % en poids par rapport au poids de la composition totale.

Ces compositions pourront être formulées sous forme de gel, de crème, de lait, de baume, de lotion, de manière à présenter une activité hydratante, nourrissante, régénératrice, stimulante de la croissance des cellules épidermiques, dermiques, du bulbe pileux, ou encore protectrice.

Selon une autre caractéristique avantageuse de l'invention, les principes actifs précités sont au moins en partie incorporés dans des phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des vésicules type liposome, notamment à une proportion de 10 à 60 %, encore mieux de 20 à 50 %, en poids des vésicules ou des phases lamellaires lipidiques par rapport à la composition totale.

Les aminoacides selon l'invention, utilisés sous forme liposomée, seuls ou combinés entre eux, tout en étant ainsi engagés dans des liaisons peptidiques en formant des oligopeptides, polypeptides ou des protéines, procurent les activités suivantes :

- un confort cutané,
- un effet hydratant,
- un effet nutritif sur les cellules épidermiques et dermiques,

- un effet modulateur sur l'activité cellulaire (stimulation de la croissance, allongement de la durée de survie, une augmentation des sécrétions et production cellulaire),
- un effet protecteur cellulaire,
- 05 - un effet réparateur ou régénérateur.

On obtient ainsi une stimulation de la croissance des kératinocytes épidermiques, du bulbe pileux, des fibroblastes dermiques ainsi que sur la production de leurs métabolites, des enzymes, des hormones, des énergènes, des produits de sécrétion, 10 d'excrétion.

Des compositions actuellement préférées sont données dans les exemples suivants donnés à titre d'illustration de l'invention, sans en limiter la portée. Ces exemples font tous partie intégrante de l'invention. Dans les exemples, les formulations de compositions 15 sont des formulations centésimales données en poids, qui correspondent donc également à des pourcentages en poids.

Les compositions contenant des liposomes selon l'invention peuvent être préparées selon la technique suivante :

Les principes actifs sont tout d'abord préparés sous 20 forme d'une solution aqueuse.

Les phases lamellaires lipidiques ou les vésicules des liposomes seront constituées d'au moins une substance suivante, constituant une phase lipidique.

- les phospholipides, d'origine naturelle ou synthétique,
- 25 - les phospholipides associés à des glycérides,
- les phospholipides associés à des glycolipides,
- les cérebrosides,
- les sphingolipides,
- les céphalines,
- 30 - les phosphoaminolipides,
- les cérébroglucosides,
- les gangliosides,
- éventuellement combinés à du cholestérol, naturel ou synthétique.

Cette phase lipidique est tout d'abord dissoute dans un 35 solvant volatil, variant selon le type de phospholipides ou sphin-

golipides choisi, par exemple un solvant organique tel que le chloroforme, le méthanol.

La solution lipidique obtenue est placée dans un ballon puis évaporée sous pression réduite dans un évaporateur rotatif, jusqu'à formation d'un film sur les parois du ballon.

Puis on ajoute, sous agitation constante, la solution aqueuse des principes actifs à encapsuler, ce qui permet d'obtenir une suspension.

La suspension obtenue est passée aux ultrasons. On obtient ainsi une suspension de vésicules type liposome incorporant au moins en partie les principes actifs en solution aqueuse.

L'encapsulation des principes actifs ainsi réalisée entraîne une optimisation de leur activité cosmétodynamique.

Les exemples suivants concernent ainsi des compositions dites liposomées qui peuvent être obtenues selon cette technique.

#### Exemple 1 : Composition liposomée

	- Phase lipidique :	
	. PHOSPHOLIPIDES	90
20	. CHOLESTEROL	10
	- Phase active aqueuse :	
	. PLASMA HYDROLYSE	10,00
	. GLUTATHION	0,15
	. CARNOSINE	1,00
25	. METHYLPARABEN	0,20
	. EAU DISTILLEE	qsp 100,00

La préparation est réalisée selon la technique ci-dessus décrite.

#### Exemple 2 : Composition liposomée

30	- Phase lipidique :	
	. SPHINGOLIPIDES	90
	. CHOLESTEROL	10
	- Phase active aqueuse :	
	. TYROSINE	0,30
35	. ARGININE	0,30

. METHYLPARABEN	0,10
. EAU DISTILLEE	qsp 100,00

La préparation est réalisée selon la technique ci-dessus décrite.

05 Exemple 3 : Composition liposomée

- Phase lipidique :

. PHOSPHOLIPIDES	90
. CHOLESTEROL	10

- Phase active aqueuse :

10	. ELASTINE NATIVE	1,00
	. COLLAGENE NATIF	0,50
	. L-CYSTEINE	0,50
	. ACIDE GLUTAMIQUE	1,00
	. L-LYSINE	0,80
15	. OH-PROLINE	0,80
	. HYDROLYSAT de LAIT	1,00
	. METHYLPARABEN	0,15
	. EAU DISTILLEE	qsp 100,00

La préparation est réalisée selon la technique ci-dessus

20 exposée.

Exemple 4 : Composition liposomée

- Phase lipidique :

. CEREBROSIDES	90
. CHOLESTEROL	10

25 - Phase active aqueuse :

	. HYDROLYSAT de PLASMA	0,50
	. GLYCOPROTEINES du PLASMA	1,00
	. VITELLINE	0,80
	. ALBUMINE	1,00
30	. L-ALANINE	0,25
	. UREE	0,70
	. METHYLPARABEN	0,10
	. EAU DISTILLEE	qsp 100,00

35 La préparation de la composition liposomée est réalisée selon la technique ci-dessus décrite.

Exemple 5 : Composition liposomée

- Phase lipidique :	
. PHOSPHOLIPIDES	90
. CHOLESTEROL	10
05 - Phase active aqueuse :	
. HYDROLYSAT de PLACENTA	10,00
. HYDROLYSAT de KERATINE	3,00
. LIQUIDE AMNIOTIQUE	10,00
. METHYLPARABEN	0,20
10 . EAU DISTILLEE	qsp 100,00

La préparation de cette composition liposomée est réalisée selon la technique ci-dessus décrite.

Exemple 6 : Composition liposomée

- Phase lipidique :	
15 . PHOSPHOLIPIDES	90
. CHOLESTEROL	10
- Phase active aqueuse :	
. ACIDE PYRROLIDONE CARBOXYLIQUE	1,00
. UREE	1,00
20 . EXTRAIT de THYMUS	10,00
. METHYLPARABEN	0,20
. EAU DISTILLEE	qsp 100,00

On prépare cette composition de la même manière que pour les exemples précédents 1 à 5.

25 Exemple 7 : Composition liposomée

- Phase lipidique :	
. PHOSPHOLIPIDES	90
. CHOLESTEROL	10
- Phase active aqueuse :	
30 . MANNITOL	0,10
. LEUCINE	0,10
. PROLINE	0,40
. GLYCINE	0,40
. L-CYSTEINE	0,10
35 . L-METHIONINE	0,10
. ACIDE DESOXYRIBONUCLEIQUE	0,50

. METHYLPARABEN	0,20
. EAU DISTILLEE	qsp 100,00

Cette composition est préparée comme décrit pour les exemples 1 à 6.

05 Exemple 8 : Composition liposomée

- Phase lipidique :

. PHOSPHOLIPIDES	90
. CHOLESTEROL	10

- Phase active aqueuse

10 . HYDROLYSAT de LEVURE	10,00
. FIBRONECTINE	0,50
. GLYCOGENE	5,00
. GLYCOLYSAT de FUCUS	2,00
. ACIDE HYALURONIQUE, Na sel	0,10
15 . METHYLPARABEN	0,20
. EAU DISTILLEE	qsp 100,00

On prépare cette composition liposomée comme pour les exemples précédents 1 à 7.

Exemple 9 : Composition liposomée

20 - Phase lipidique :

. PHOSPHOLIPIDES	90
. CHOLESTEROL	10

- Phase active aqueuse :

. LIQUIDE AMNIOTIQUE	10,00
25 . SORBITOL	1,00
. BETAINE	0,50
. EXTRAIT d'OVAIRE	10,00
. LAIT HYDROLYSE	5,00
. FRUCTOSE	2,00
30 . ETHANOLAMINE	0,30
. ORNITHINE	0,90
. METHYLPARABEN	0,20
. EAU DISTILLEE	qsp 100,00

35 On prépare cette composition liposomée comme pour les exemples précédents 1 à 8.



Exemple 10 : Composition liposomée

## - Phase lipidique :

. PHOSPHOLIPIDES	90
. CHOLESTEROL	10

## 05 - Phase active aqueuse :

. CHONDROITINE SULFATE	1,00
. ACIDE HYALURONIQUE, Na	2,00
. BETAINE	0,50
. EXTRAITS BILIAIRES	0,20
10 . ACIDE PYRUVIQUE	0,20
. METHYLPARABEN	0,20
. EAU DISTILLEE	qsp 100,00

On prépare cette composition liposomée comme pour les exemples précédents 1 à 9.

15 Exemple 11 : Composition liposomée

## - Phase lipidique :

. SPHINGOLIPIDES	95
. CHOLESTEROL	5

## - Phase active aqueuse :

20 . ADN	2,00
. GLYCOGENE	2,00
. LIQUIDE AMNIOTIQUE	0,50
. METHYLPARABEN	0,20
. EAU DISTILLEE	qsp 100,00

25 On prépare cette composition liposomée comme pour les exemples précédents 1 à 10.

Ces compositions faisant l'objet des exemples 1 à 11 pourront être utilisées telles quelles comme compositions pharmaceutiques, notamment dermatologiques et/ou cosmétiques, ou pourront  
30 être utilisées comme matière de base pour la formulation de compositions pharmaceutiques, notamment dermatologiques et/ou cosmétiques.

Pour ce faire, on pourra incorporer d'autres principes actifs ou des véhicules excipients habituels. Par exemple, on  
35 pourra gélifier ces compositions, ce qui est avantageux pour la stabilité des vésicules.

Dans la composition terminée, la phase lipidique de la composition liposomée peut constituer de 10 à 60 %, de préférence de 20 à 60 % de la composition totale.

05 Avec les compositions de l'invention, notamment les compositions 1 à 11 ci-dessus décrites, on obtient une activité supérieure principalement en ce qui concerne l'activité hydratante par reconstitution du NMF (Natural Moisturing Factor), nourrissante, régénératrice tissulaire, stimulante de la croissance des cellules épidermiques, dermiques, du bulbe pileux, et une accélération du  
10 bronzage.

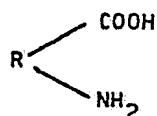
Les compositions selon l'invention pourront contenir d'autres principes actifs et notamment ceux de nature glucidique (osique, osidique, hétérosidique), d'origine naturelle ou synthétique.

15 L'invention comprend donc tous les moyens constituants des équivalents techniques des moyens décrits ainsi que leur diverses combinaisons.

REVENDEICATIONS

1. Composition notamment utile comme matière de base pour la préparation de compositions pharmaceutiques, notamment dermatologiques, et/ou cosmétiques, caractérisée en ce qu'elle comprend des phases lamellaires lipidiques hydratées ou des vésicules de type liposomes contenant au moins une substance azotée, notamment un aminoacide, un oligo- ou polypeptide, une protéine, et leurs dérivés.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'acide aminé précité répond à la formule générale suivante :



- où R sera une chaîne aliphatique linéaire ou ramifiée, saturée, pouvant porter un ou plusieurs atomes de carbone substitués par une fonction méthyle, tel que :


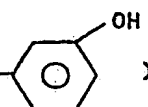
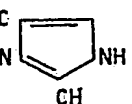
• GLYCINE (R = CH<sub>2</sub>)  
 • ALANINE (R = CH<sub>3</sub> — CH —)  
 et ses dérivés tels que acide 5-amino-butérique  
 acide 4-amino-butérique  
 acide 1-amino-isobutyrique  
 éthanolamine

• VALINE (R = CH — CH  $\begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$ )

• LEUCINE (R = CH — CH<sub>2</sub> — CH  $\begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$ )

• ISOLEUCINE (R = CH —  $\begin{array}{c} \text{CH} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$  — CH<sub>2</sub> — CH<sub>3</sub>)

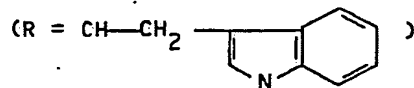
- où R pourra être une chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée, pouvant porter un ou plusieurs atomes de carbone substitués par une fonction alcool, par exemple :

- . SERINE (R = CH — CH<sub>2</sub>OH)
- . THREONINE (R = CH — CHOH — CH<sub>3</sub>)
- où R pourra être une chaîne aliphatique saturée, linéaire, soufrée, tel que :
- 05 . CYSTEINE (R = CH — CH<sub>2</sub> — SH)  
son dimère, la cystine et ses dérivés : taurine et ac. cystéique
- . METHIONINE (R = CH — CH<sub>2</sub> — CH<sub>2</sub> — S — CH<sub>3</sub>)
- où R pourra être une chaîne aliphatique saturée, linéaire, portant un groupement carboxyle, tel que :
- 10 . ACIDE ASPARTIQUE (R = CH — CH<sub>2</sub> — COOH)
- . ACIDE GLUTAMIQUE (R = CH — CH<sub>2</sub> — CH<sub>2</sub> — COOH)  
(et son dérivé de cyclisation : l'acide pyrrolidone carboxylique)  
Le radical COOH pourra être substitué par une fonction amine, tel que :
- 15 . ASPARAGINE (R = CH — CH<sub>2</sub> — CO — NH<sub>2</sub>)
- . GLUTAMINE (R = CH — CH<sub>2</sub> — CH<sub>2</sub> — CO — NH<sub>2</sub>)
- où R pourra être une chaîne aliphatique saturée ou non, linéaire, substituée ou non, portant une fonction amine terminale, tel que :
- 20 . ACIDE α,β-DIAMINOPROPIONIQUE (R = CH — CH<sub>2</sub> — NH<sub>2</sub>)
- . ACIDE α,β-DIAMINOBYTIRIQUE (R = CH — CH<sub>2</sub> — CH<sub>2</sub> — NH<sub>2</sub>)
- . ORNITHINE (R = CH — CH<sub>2</sub> — CH<sub>2</sub> — CH<sub>2</sub> — NH<sub>2</sub>)
- . LYSINE (R = CH — CH<sub>2</sub> — CH<sub>2</sub> — CH<sub>2</sub> — NH<sub>2</sub>)
- . HYDROXYLYSINE (R = CH — CH<sub>2</sub> — CH<sub>2</sub> — CHOH — CH<sub>2</sub> — NH<sub>2</sub>)
- 25 . ARGININE (R = CH — CH<sub>2</sub> — CH<sub>2</sub> — CH<sub>2</sub> — NH — C — NH<sub>2</sub>)  
NH
- où R est une chaîne aliphatique comportant un cycle, tel que :
- 30 . PHENYLALANINE (R = CH — CH<sub>2</sub> — )
- . TYROSINE (R = CH — CH<sub>2</sub> — )
- 35 . HISTIDINE (R = CH — CH<sub>2</sub> — C — )

et ses dérivés :  
 - 1-méthylhistidine  
 - 3-méthylhistidine

05

. TRYPTOPHANE



- où R est engagé avec la fonction  $\text{NH}_2$  dans un cycle pyrrolique,  
 tel que :

10

. PROLINE

. HYDROXYPROLINE,

ou un dérivé d'acides aminés choisis parmi :

- Les bases aliphatiques telles que

15

. METHYLAMINE

. ISO-AMYLAMINE

. TETRAMETHYLENEDIAMINE

. PENTAMETHYLENEDIAMINE

- Les bêtaïnes, telles que la bêtaïne proprement dite, la carnitine

- L-citrulline

20

- L'urée

- L'acide urocanique

- L'acide pyrroglutamique

- L'acide pyruvique

- L'acide  $\alpha$ -amino-acrylique

25

- L'acide  $\alpha$ -cétoburyrique- L'acide  $\beta$ -OH-méthylglutarique

- L'homocystéine

- L'acide homogentisique

- L'acide indolepyruvique

30

- L'acide céto-glutarique

- L'acide aminoadipique

- la mercapto-2-thiohistidine

- L'éthanolamine

- ledit aminoacide ou son dérivé pouvant être obtenu à partir de :
- les fractions sanguines animales, en particulier bovines ou équines, que ce soit le plasma total ou le sérum total, ou leurs fractions purifiées enrichies ou concentrées en certains composants ;
  - le placenta animal ;
  - le liquide amniotique animal ;
  - le lait animal ;
  - les liquides biliaires ;
  - les extraits de levure, en particulier les extraits de *saccharomyces*, de *torula* ;
  - les extraits de bactéries, en particulier extraits de *Klebsiella*, *Bacillus* ;
  - de certains végétaux, en particulier au niveau des graines ;
  - d'oligopeptides, le peptide de la protéine pourra être choisi parmi :
    - le glutathion, la carnosine, l'ansérine,
    - les protéines de faible poids moléculaire, type protamine (PM = 2000 à 5000), histones, globines, prolamines et glutélines végétales extraites des graines, ainsi que les oligopeptides des liquides biliaires ou amniotiques ;
    - albumine animale ou végétale ;
    - les globulines ;
    - les scléroprotéines comme le collagène natif, l'élastine native, la fibroïne native, la kératine native ;
    - les hétéroprotéines incluant les phosphoprotéines, comme la caséine du lait, la vitelline, la vitellénine, la phosvitine du jaune d'oeuf ;
    - les glycoprotéines comme l'ovalbumine de l'oeuf, la ribonucléase et désoxyribonucléase, les mucines, l'orosomucoïde, les glycoprotéines et peptidoglycanes des membranes des bactéries comme la muréine et les muropeptides, la fétuine du sérum de veau ;
    - les lipoprotéines comme l' $\alpha$  et  $\beta$ -lipoprotéine du sérum, la lipovitelline et la lipovitellénine du jaune d'oeuf, la chloroplastine des feuilles.

3. Composition pharmaceutique, notamment dermatologique et/ou cosmétique, caractérisée en ce qu'elle est préparée à partir d'une composition telle que définie à la revendication 1 ou 2.

05 4. Composition pharmaceutique ou cosmétique selon la revendication 3, caractérisée en ce que la proportion des principes actifs représente de 0,01 à 20 %, de préférence de 0,01 à environ 10 % en poids de la composition totale.

10 5. Composition pharmaceutique ou cosmétique selon la revendication 3 ou 4, caractérisée en ce que les principes actifs, comprenant au moins une substance azotée telle que précédemment définie, sont au moins en partie incorporés dans des phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des vésicules type liposome, la phase lipidique représentant avantageusement de 10 à 60 %, encore mieux de 20 à 50 % de la composition totale.

15 6. Composition pharmaceutique ou cosmétique selon l'une des revendications 3 à 5, caractérisée en ce qu'elle est constituée par la composition suivante :

- Phase lipidique :

20	. Sphingolipides	90
	. Cholestérol	10

- Phase active aqueuse :

	. Tyrosine	0,30
	. Arginine	0,30
	. Méthylparaben	0,10
25	. Eau distillée	qsp 100

7. Composition pharmaceutique ou cosmétique selon l'une des revendications 3 à 5, caractérisée en ce qu'elle est constituée par la composition suivante :

- Phase lipidique :

30	. Phospholipides	90
	. Cholestérol	10

- Phase active aqueuse :

	. Hydrolysate de placenta	10,00
	. Hydrolysate de kératine	3,00
35	. Liquide amniotique	10,00

. Méthylparaben	0,20
. Eau distillée	qsp 100,00

8. Composition pharmaceutique ou cosmétique selon l'une des revendications 3 à 5, caractérisée en ce qu'elle est constituée par

la composition suivante :

- Phase lipidique :

. Phospholipides	90
. Cholestérol	10

- Phase active aqueuse

. Hydrolysate de levure	10,00
. Fibronectine	0,50
. Glycogène	5,00
. Glycolysat de Fucus	2,00
. Acide hyaluronique, Na sel	0,10

. Méthylparaben	0,20
. Eau distillée	qsp 100,00